

DER SEDIERENDE EFFEKT VON
DIÄTHYLALLYL-ACETAMID

LISELOTTE WOLDAN

1972
—

Aus dem EEG-Laboratorium (Leiter: Prof. Dr. J. KUGLER⁷ der
Neurologischen Klinik (Direktor: Prof. Dr. A. SCHRADER) und
der Anaesthesiologischen Abteilung (Leiter Prof. Dr. A. DOENICKE)
der Chirurgischen Poliklinik (Direktor: Prof. Dr. A. HOLLE)
der Universität München

DER SEDIERENDE EFFEKT VON
DIÄTHYLALLYL-ACETAMID

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der Zahnheilkunde verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Liselotte WOLDAN
aus Freiwaldau (Sudetenland)

München 1972



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter
Mitberichterstatter
Dekan

Prof. Dr. J. KUGLER
Prof. Dr. A. DOENICKE
Prof. Dr. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung

31. Juli 1972

GLIEDERUNG

- I. Problem
- II. Methode
- III. Material
- IV. Resultate
 - 1. Graphische Darstellungen
 - 2. Zahlenwerte
 - 3. Subjektive Wirkung der Tabletten
60 Minuten nach Einnahme
 - 4. Neurologische Befunde
- V. Diskussion
 - 1. Auswertung der Schlaftiefe
 - 2. Auswertung der besonderen Graphoelemente
 - 3. Motorik und Vegetativum
- VI. Zusammenfassung
- VII. Literatur

1911

1. Januar

2. Februar

3. März

4. April

5. Mai

6. Juni

7. Juli

8. August

9. September

MEINEN ELTERN

10. Oktober

11. November

12. Dezember

13. Januar

14. Februar

15. März

16. April

17. Mai

18. Juni

19. Juli

20. August

21. September

22. Oktober

23. November

24. Dezember

I. Problem

Ein ideales Sedativum soll, kurz zusammengefaßt, folgende Eigenschaften haben (3):

Es soll rasch, sicher und stark wirken.

Es darf keine Nebenerscheinungen und Nachwirkungen haben, vor allem Kreislauf und Atmung nicht schädigen

Es soll nach vollendeter Wirkung möglichst rasch aus dem Körper verschwinden.

Es dürfen weder Kumulation noch Gewöhnung eintreten.

Es soll eine möglichst große therapeutische Breite haben.

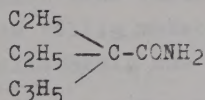
In folgender Arbeit soll die sedierende Wirkung von Diäthylallyl-acetamid ermittelt werden. Es war zu prüfen, ob durch die Kombination von einem Antihistamin mit einer geringeren Dosis des Schlafmittels Diäthylallyl-acetamid ähnliche Effekte zu erzielen sind wie durch eine höhere Dosis des Schlafmittels allein. Zur Untersuchung kamen zwei äußerlich völlig gleiche Präparate, deren Wirkung weder dem Versuchsleiter noch den Versuchspersonen bekannt war.

Versuchspräparate:

Präparat 1 500 mg Novonal^(R) = Diäthylallyl-acetamid

Präparat 2 300 mg Novonal^(R) + 25 mg Diphenhydramin · HCl

ad 1 Novonal^(R) war früher als Sedativum und leichtes Hypnotikum im Handel. Es ist ein Essigsäureamid, welches durch Einführung kleiner aliphatischer Radikale verstärkt wird (3, 17).

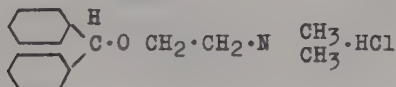


Novonal wurde sowohl am Tier als auch am Menschen erprobt.

Aus diesen Versuchen ergab sich folgendes:

- a) Rascherer Wirkungseintritt als bei Barbitursäurepräparaten, also in weniger als 45 Minuten. Im Anfangsstadium Auftreten von Müdigkeit sowie ein einem leichten Alkoholrausch ähnlicher Zustand.
- b) Keinerlei Wirkung auf Blutdruck und Atmung.
- c) Wirkungsdauer drei bis vier Stunden.
- d) Keine Nachwirkungen, keine Gewöhnung.
- e) Dosis letalis beim Hund 0,15-0,2 g/kg Körpergewicht.

ad 2 Diphenhydramin·HCl:



Diphenhydramin gehört in die Gruppe der Antihistamine. Neben dem reinen Histaminantagonismus hat es auch direkte Wirkung auf verschiedene Effektorsysteme, vor allem die Wirkung auf das ZNS. Je nach Dosierung wurden sowohl beruhigende als auch stimulierende Effekte beobachtet. Eine zweite Wirkung auf das ZNS ist die Sedierung, die den Einsatz von Diphenhydramin als Schlaf- und Beruhigungsmittel rechtfertigt. Eine dritte Wirkung der Antihistamine ist der antiemetische Effekt.

In zahlreichen Schlaf- und Beruhigungsmitteln findet sich Diphenhydramin (DPH) neben anderen sedierenden oder hypnotisch wirkenden Komponenten, so z.B. im zu erprobenden Präparat 2 = 300 mg Novonal^(R) + 25 mg Diphenhydramin·HCl (5, 10, 11, 19).

Aus Versuchen mit DPH ergab sich folgendes:

- a) DPH verschwindet sehr rasch aus dem Blut ins Gewebe. Es wird nahezu völlig metabolisiert und ist innerhalb 24 Stunden vollständig aus dem Körper eliminiert.
- b) Die Dosis letalis beträgt bei der Maus 0,16 g/kg Kgw.

Beide Substanzen wirken also sedierend. Die Stärke der sedierenden Wirkung des Novonals soll sich aus dem Vergleich der Versuchsergebnisse beider Substanzen ergeben.

II. Methode

Um die sedierende Wirkung eines Medikamentes festzustellen, benützen wir die Schlaftiefenbestimmung mit dem EEG. Die elektroencephalographischen Stadien von Wachzustand und Schlaf wurden von Dement und Kleitmann (6), Gibbs, Roth und Loomis geordnet und in ein Schema gebracht.

Versuchsanordnung:

Der Test wurde als Doppelblindversuch durchgeführt. Weder Versuchsleiter noch Versuchspersonen wußten über die Zusammensetzung und die Wirkung der Medikamente Bescheid. Da die Versuchspersonen sich untereinander kannten, ließ es sich nicht vermeiden, daß sie sich gegenseitig über die subjektiven Wirkungen der Tabletten informierten.

Die Versuche fanden in der Mittagszeit zwischen 12 und 14 Uhr statt. Die Präparate wurden 30 Minuten vor der EEG-Ableitung eingenommen.

Die Ableitung dauerte 50 Minuten; in der 2. und 48. Minute wurde der Lidschlußeffekt geprüft.

Der Abstand zwischen zwei Versuchen an einer Person war ungefähr eine Woche.

Alle Versuchspersonen wurden vor den Versuchen nach Zeit und Menge des Genusses von Alkohol, Nikotin und Kaffee befragt, ebenso

nach der Dauer des Nachtschlafes und nach etwaigem **Medikamenten-**gebrauch. Vor der Tabletteneinnahme und nach der EEG-Ableitung wurden die Versuchspersonen auf subjektive Eindrücke befragt, daran schloß sich ein neurologischer Test, der ebenfalls nach Versuchsende wiederholt wurde. Dabei wurde folgendes besonders beachtet:

Finger-Finger-Versuch (FFV)
Finger-Nase-Versuch (FNV)
Seiltänzerengang
Blindgang
Rhomberg
Tremor
Blutdruck
Pulsfrequenz

Registriert wurde mit einem EEG-Gerät Neuroscript der Firma Hellige, bei einer Papiergeschwindigkeit von 15 mm/sec. Von den zwölf Kanälen des Gerätes wurden acht für das EEG benötigt; auf den restlichen wurden Okulogramm, EKG (re. Arm - li. Arm), Atemfrequenz und Mechanogramm registriert.

Die Ableitung des EEG erfolgte in der paramedianen Längsreihe (Abb. 1)

fronto - praecentral
praecentral - central
central - parietal
parietal - occipital

Die Elektroden für das Okulogramm zur Messung der raschen Augenbewegungen (RAB) und der langsamen Augenbewegungen (LAB) wurden beidseitig am lateralen Lidwinkel festgeklebt.

Die Massenbewegungen und kleinen Myokloni (MV) wurden über einen Philips Erschütterungsmesser registriert, welcher auf dem Bett der Versuchsperson lag.

Die Atemfrequenz wurde von einem Quetschkondensator übertragen, der auf den unteren Rippenbögen der Versuchsperson mit einem Gummiband befestigt war.

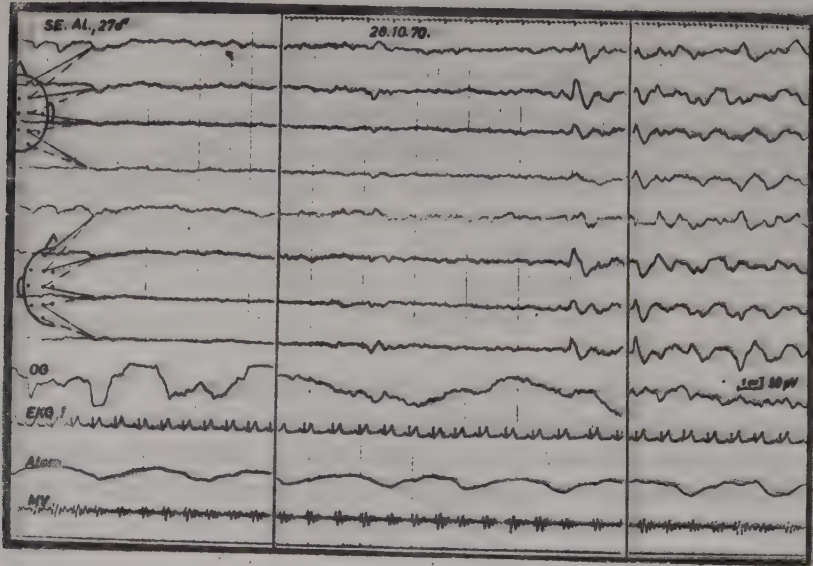


Abb. 1

Medikamentös induzierter Schlaf bei einer gesunden Versuchsperson (SE. AL. 27 a)

Linker Bildteil: Ausgangsverhalten des Wachzustandes mit niedriger Alpha-Tätigkeit. Im Okulogramm spontane Bulbusbewegungen bei geschlossenen Augen.

Mittlerer Bildteil: Übergang von Schläfrigkeit in leichten Schlaf (B₁ - B₂). Kleine Vertex-Welle, isolierter K-Komplex. Im Okulogramm langsame Bulbusbewegungen.

Rechter Bildteil: Tiefe Schlafstadien mit Delta-Tätigkeit. Im Okulogramm EEG-Einstreuung.

Auswertung:

In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Auswertung visuell im 40-Sekunden-Intervall nach dem von Kugler modifizierten Schema von Loomis, mit den Stadien A₀ bis E (14).

SCHLAFSTADIEN						
GIBBS DEMENT Frz. Aut.	LOOMIS	STADIENBEZEICHNUNG		ROTH	EEG - MUSTER	
		VERHALTEN			FÜHRENDES KENZ.	REAKTION
		Wachheit	A ₀		Normvariante	Lidschlußeffekt
very slight sleep	I	A Ermüdung	A ₁ A ₂	1	α diffus α spärlich	Lidschlußeffekt
		Nullstadium B Einschlafen	B ₀ B ₁ B ₂		flache θ θ klein θ hoch	fehlt Vertex - Wellen
light s.	II	C Leichter Schlaf	C ₀ C ₁ C ₂	3	hohe θ, 30 % hohe θ, 50 % hohe θ, 80 %	K-Komplex
moderately deep s.	III	D Mittlerer Schlaf	D ₀ D ₁ D ₂	4	δ, 30 % δ, 50 % δ, 80 %	breite K-Kompl. δ - Aktivität
very deep s.	IV	E Tiefer Schlaf	E	5	δ kontinuierlich	fehlt
early morning s.	V	Periode d. Augenbewegungen	PAB		A ₁ - B ₂	fehlt (B ₂) oder Vertex Wellen
		REM = rapid eye movements			Augenbewegungen	

Tabelle 1: Einteilung der Schlafstadien nach Loomis, modifiziert von Kugler.

Um mit den Schlafstadien rechnen zu können, wurde A₀ = 0, A₁ = 1, A₂ = 2 u.s.w.... E = 12 gesetzt.

In 40-Sekunden-Intervallen wurde die Menge der raschen und langsamen Augenbewegungen, der Mikrovibration und der **Rho - und Sigma-Wellen** geschätzt und mit Indexzahlen ausgedrückt. (Die Indexzahl von 10 z.B. entspricht einem 100%-Index, d.h. während der ganzen 40 Sekunden dauerte die Bewegung an.) Auch die Vertexwellen, K-Komplexe und Theta-Wellen wurden in 40-Sekunden-Intervallen ausgezählt und in absoluten Zahlenwerten wiedergegeben. Puls und Atmung dagegen wurden in Abständen von einer Minute ausgewertet.

III. Material

Den Versuchen unterzogen sich insgesamt sechzehn Personen im Alter von zwanzig bis dreißig Jahren, davon waren dreizehn männlichen und drei weiblichen Geschlechts. Alle bezeichneten sich als gesund und gaben an, nicht unter Einfluß von Medikamenten zu stehen. Zur Auswertung standen insgesamt 32 Kurven zur Verfügung.

IV. Resultate

1. Graphische Darstellungen

a) Diagramme

In den Abbildungen 2 und 3 sind die Mittelwertskurven aller Messungen für die beiden Präparate in je einem Diagramm dargestellt.

Als Gruppe 1 wird die Gruppe bezeichnet, die das Präparat mit 500 mg Novonal^(R) einnahm. Als Gruppe 2 werden diejenigen Versuchspersonen bezeichnet, die 300 mg Novonal + 25 mg DPH zu sich nahmen.

Abb. 2 Mittelwertskurven für Präparat 1 (500 mg Novonal)

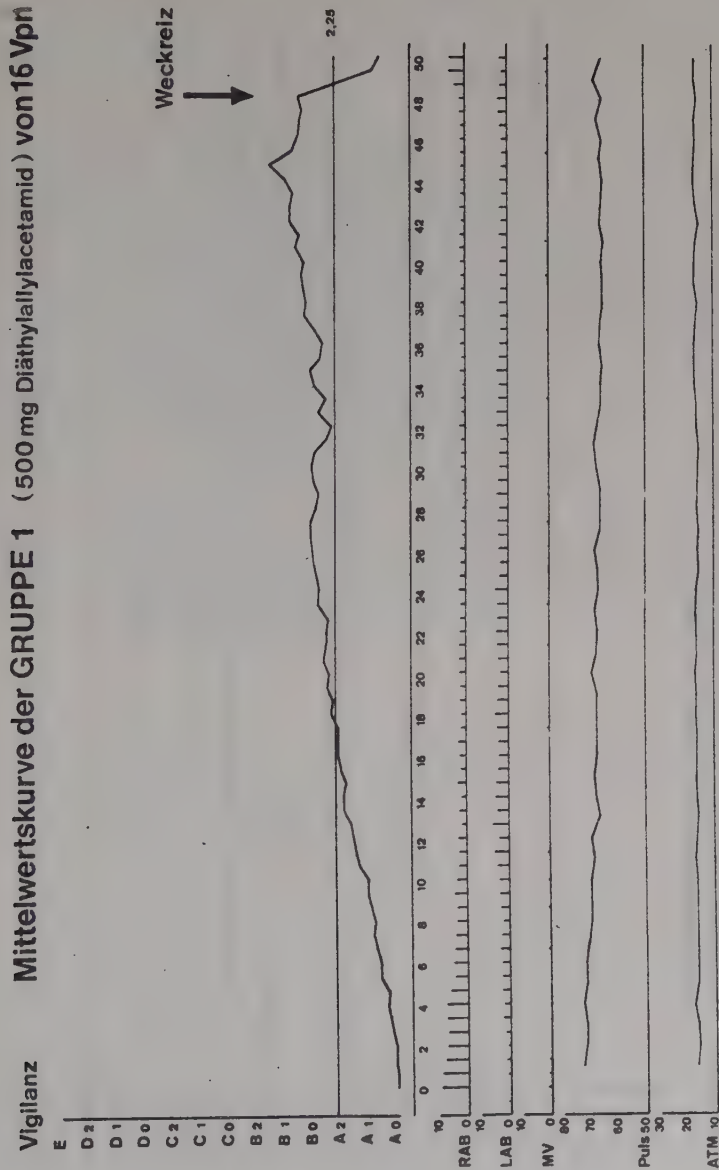


Abb. 3 Mittelwertskurve für Präparat 2 (300 mg Novonal + 25 mg Diphenhydramin·HCl)

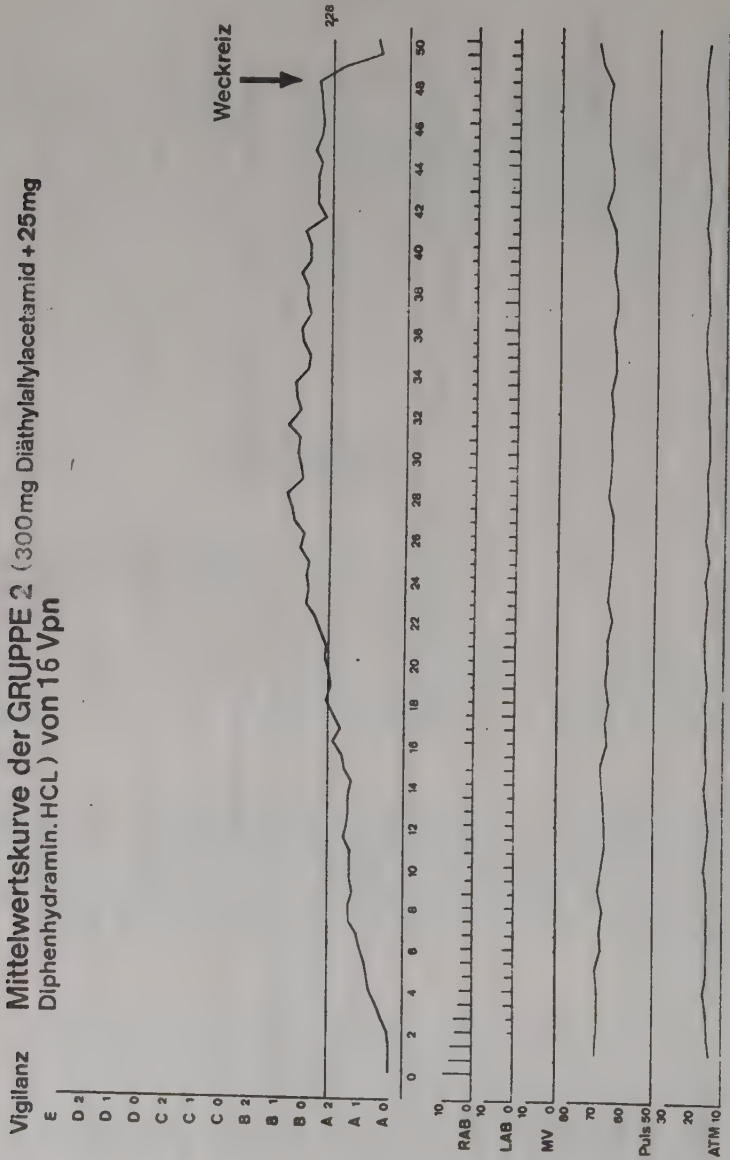
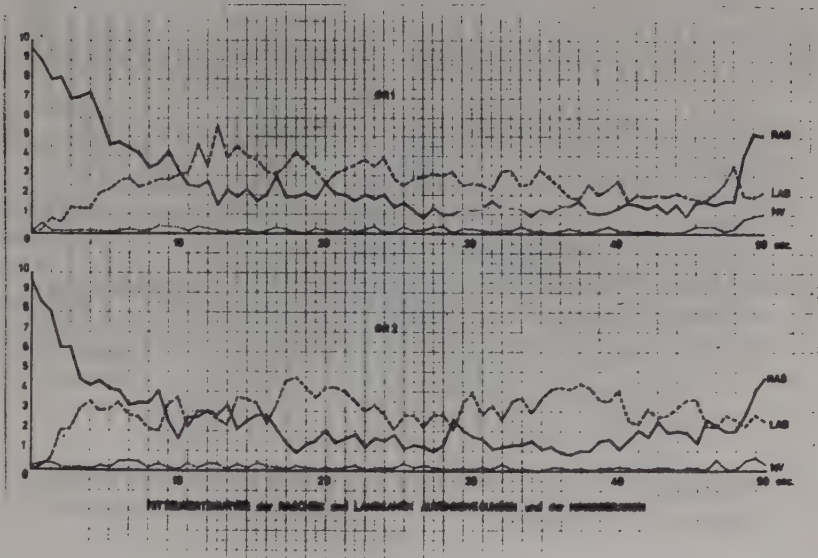


Abb. 4 Mittelwertskurven für rasche und langsame Augenbewegungen und für die Mikrovibration, sowohl für Gruppe 1 als auch für Gruppe 2.



Die Abb. 5a/5b zeigen die Ergebnisse einer Versuchsperson nach Präparat 1 und nach Präparat 2.

Abb. 5a Versuchsergebnis der Versuchsperson 8/H nach 500 mg Novonal.

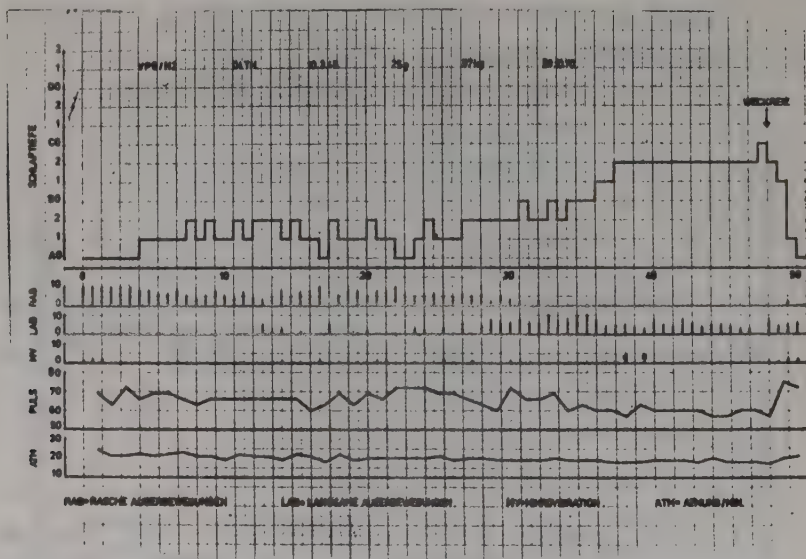


Abb. 5 b Versuchsergebnis der Versuchsperson 8/H nach 300 mg Novonal + 25 mg DPH.

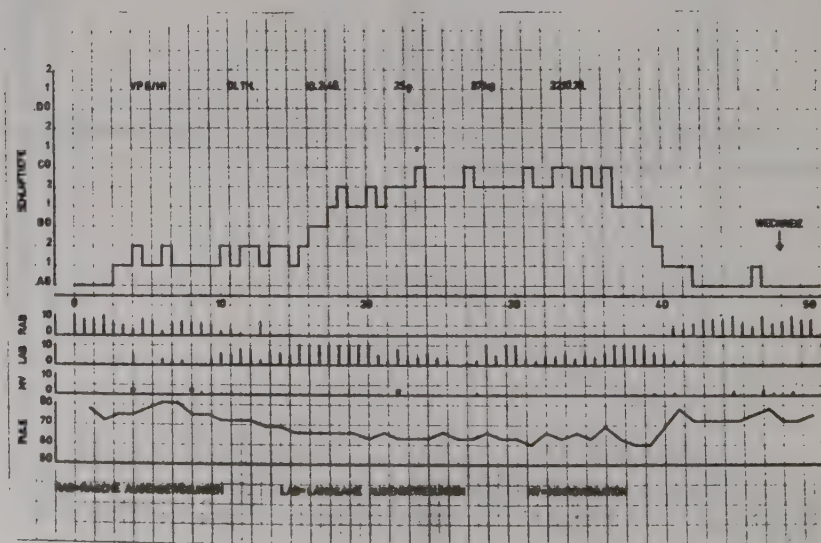


Abb. 6a Versuchsergebnis der Versuchsperson 7/G nach 500 mg Novonal.

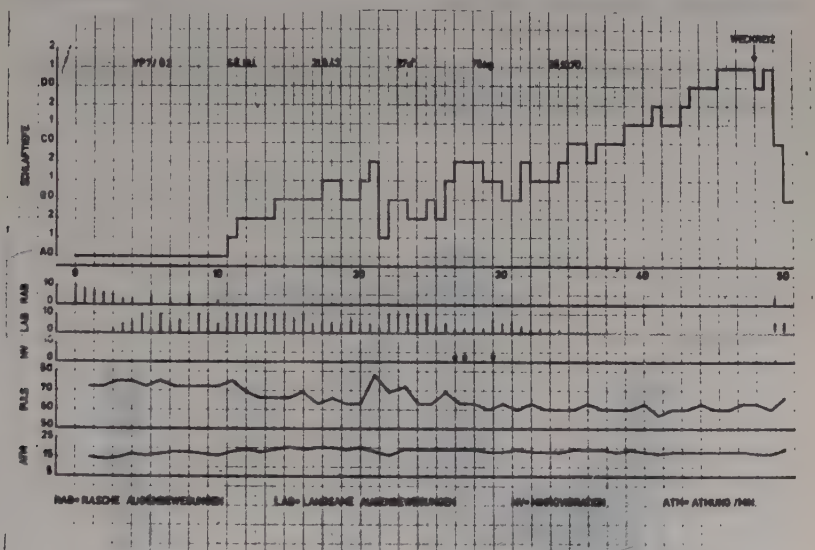
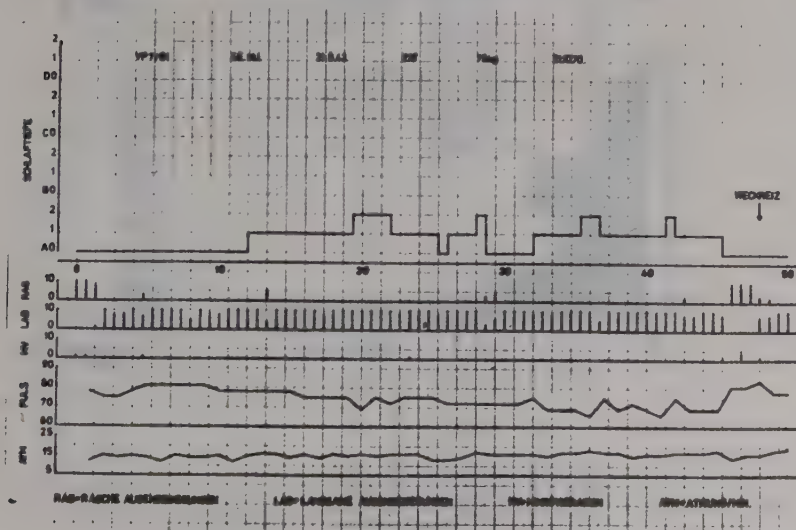


Abb. 6b Versuchsergebnis der Versuchsperson 7/G nach 300 mg Novonal + 25 mg DPH.



b) Darstellungen in Säulen

Abb. 7 zeigt in Prozenten die Dauer der Schlafstadien nach den beiden Präparaten.

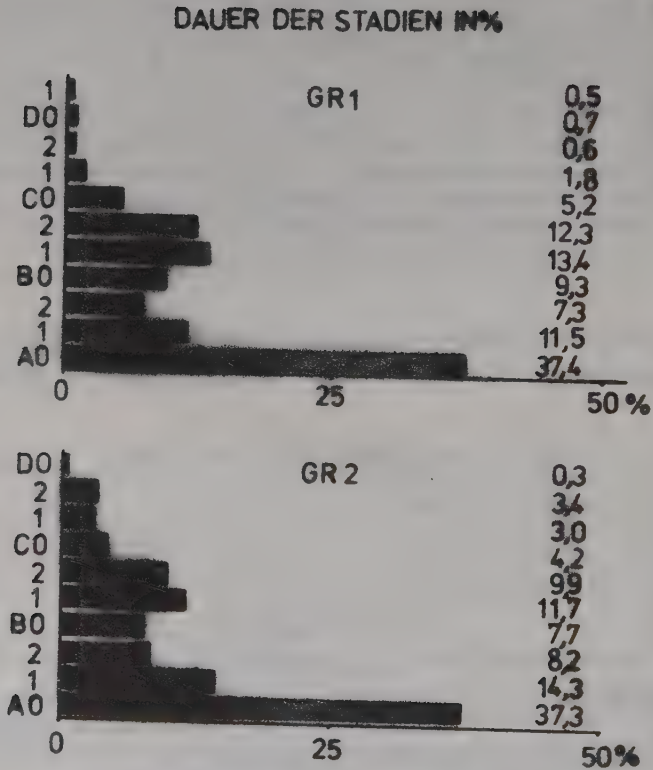
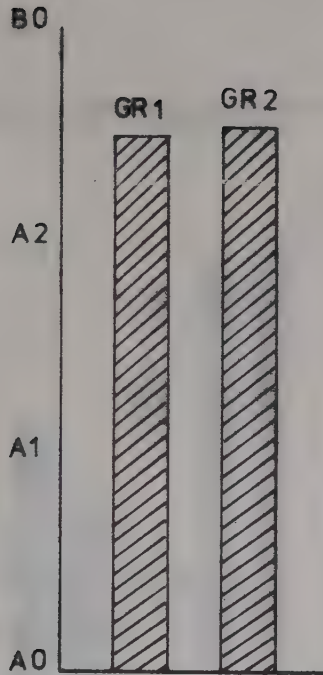


Abb. 8 Mittlere Schlaftiefe nach den einzelnen Präparaten



Die mittleren Schlaftiefen für

GR 1 = 2,25 (500 mg Novonal)

GR 2 = 2,28 (300 mg Novonal + 25 mg DPH)

Abb. 9 Besondere Graphoelemente beider Gruppen.

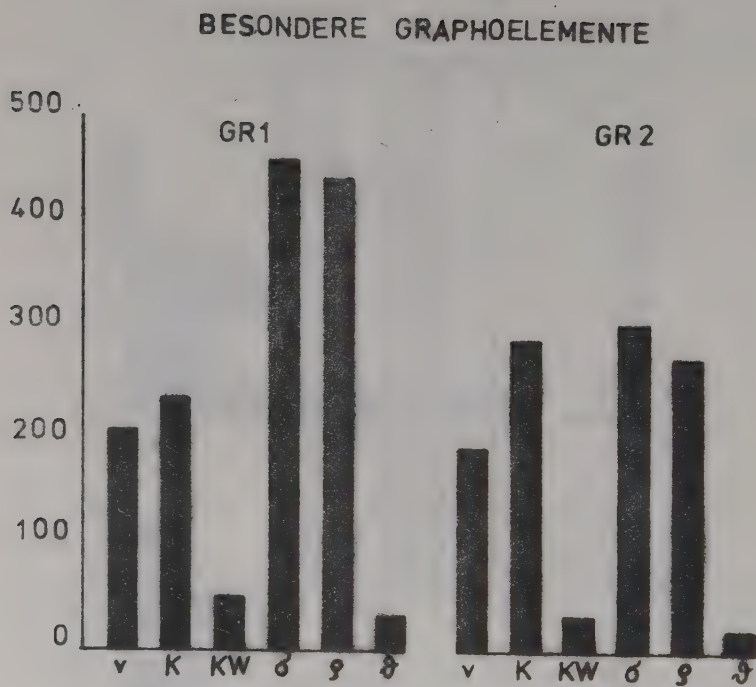
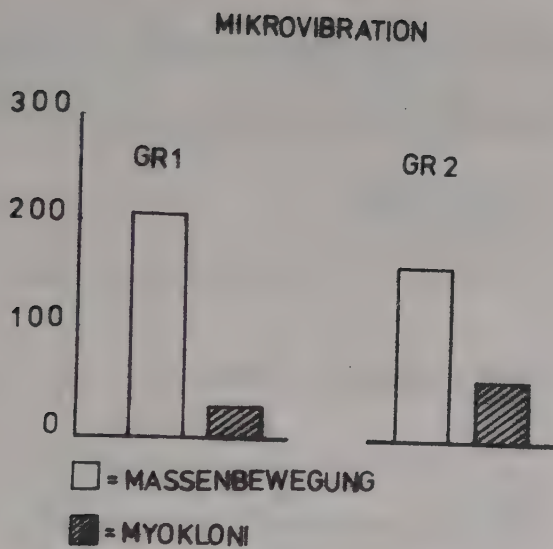


Abb. 10 Häufigkeit der Massenbewegungen und Myokloni



2. Zahlenwerte

Arithmetisches Mittel der Schlaftiefe

bei GR 1 = 2,25 (500 mg Novonal)

bei GR 2 = 2,28 (300 mg Novonal + 25 mg DPH).

Aufteilung der Schlafstadien in %:

	A ₀	A ₁	A ₂	B ₀	B ₁	B ₂	C ₀	C ₁	C ₂	D ₀	D ₁
GR 1	37,4	11,5	7,3	9,3	13,4	12,3	5,2	1,8	0,6	0,7	0,5
GR 2	37,3	14,3	8,2	7,6	11,5	9,9	4,2	3,0	3,4	0,3	

Ermüdung und leichter Schlaf

traten bei GR 1 während 62,6 %,

GR 2 während 62,7 % der Versuchszeit auf.

Die Schlafmenge nach Wöhlisch = Schlaftiefe · Zeit ergibt:

	GR 1	GR 2
A ₁	11,5	13,4
A ₂	14,6	16,4
B ₀	27,9	22,8
B ₁	53,6	46,0
B ₂	61,5	50,5
C ₀	31,5	25,2
C ₁	12,6	21,0
C ₂	4,8	27,2
D ₀	6,3	2,1
D ₁	5,0	

Besondere Graphoelemente:

	GR 1	GR 2
v	204	189
K	235	291
KW	48	36
ϵ	458	305
φ	440	274
ϑ	37	20

Verteilung der besonderen Graphoelemente im Verhältnis zur Schlafentiefe:

a) für GR 1

	v	K	ϵ	φ	ϑ
A_0	0	0	0	0	6
A_1	0	1	0	0	7
A_2	0	4	0	2	9
B_0	8	7	18	10	6
B_1	55	50	215	72	0
B_2	127	115	167	221	0
C_0	14	65	44	85	0
C_1	0	28	22	52	0
C_2	0	3	0	5	0

b) für GR 2

	v	K	ϵ	φ	ϑ
A_0	0	0	0	0	2
A_1	2	2	0	0	7
A_2	1	1	0	2	6
B_0	8	8	14	29	4
B_1	54	24	104	144	1
B_2	110	107	79	63	0
C_0	14	69	22	10	2
C_1	3	65	44	1	0
C_2	0	39	39	0	0

EEG-Beurteilung:

a) GR 1

		Amplitude		
		bis 20	über 20	
Grundtätigkeit	regelmäßig	9	3	12
	unregelmäßig	2	2	4
		11	5	16

b) GR 2

		Amplitude		
		bis 20	über 20	
Grundtätigkeit	regelmäßig	7	5	12
	unregelmäßig	2	2	4
		9	7	16

Arithmetisches Mittel für:

	GR 1	GR 2
	(500 mg Nov.)	(300 mg. Nov. + 25 mg DPH)
rasche Augenbewegungen	2,7	2,5
langsame Augenbewegungen	2,5	3,0
Massenbewegung	0,21	0,18
Pulsfrequenz pro Minute	68	67
Atemfrequenz pro Minute	16,4	16,2

Mittelwerte des Blutdrucks in mm Hg:

	1. Messung 30 Minuten vor Versuchsbeginn	2. Messung nach Versuchsende
GR 1	116/77	111/76
GR 2	117/77	108/73

3. Subjektive Wirkung der Tabletten 60 Minuten nach Einnahme

VP	GR 1	GR 2
A	Mattigkeit, Benommenheit, Schwindel, Gefühl der Schwere, pelzige Zunge, Kopfschmerzen	Pelziges Gefühl der Zunge
B	Mattigkeit, Benommenheit, Schwindel, Gefühl der Schwere, gehobene Stimmung, Müdigkeit, Schläfrigkeit, fühlt sich wie betrunken	Benommenheit, Schläfrigkeit
C	Mattigkeit, Müdigkeit	Mattigkeit, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen
D	Benommenheit, Schläfrigkeit, Schwindel	Mattigkeit, Schläfrigkeit, Benommenheit, Schwindel
E	Benommenheit	---
F	Benommenheit, Schwindel, gehobene Stimmung, fühlt sich wie betrunken	---
G	Schläfrigkeit	Mattigkeit, Müdigkeit
H	Benommenheit, Müdigkeit	Schwindel, Benommenheit, Müdigkeit
I	Mattigkeit, Müdigkeit, Benommenheit, Gefühl der Schwere, Schläfrigkeit	leichte Müdigkeit
K	---	Schläfrigkeit
L	Benommenheit, Zerstreutheit	Mattigkeit, Benommenheit
M	Mattigkeit, Müdigkeit, Gefühl der Schwere, Benommenheit, Schläfrigkeit	Schläfrigkeit, Benommenheit, Müdigkeit
N	Benommenheit, Schläfrigkeit	Benommenheit, Schläfrigkeit
O	Mattigkeit, Benommenheit, Schläfrigkeit	---
P	Mattigkeit, Schwindel, Gefühl der Schwere	Mattigkeit, Benommenheit, Gefühl der Schwere, Schläfrigkeit
Q	Müdigkeit	Müdigkeit, Gefühl der Schwere

Zusammenfassung der Angaben 60 Minuten nach Tabletteneinnahme:

	GR 1	GR 2
Mattigkeit	7	5
Benommenheit	11	7
Müdigkeit	6	6
Schläfrigkeit	7	7
Schwindel	5	2
Schweregefühl	5	2
Peizige Zunge	1	1
Kopfschmerzen	1	1
Erbrechen	1	1
Gehobene Stimmung	2	0
Gefühl "wie betrunken"	2	0

4. Neurologische Befunde

Gruppe 1		A	B	C	D	E	F	G	H	I	K	L	M	N	O	P	Q
Finger-Nase-V.	1*																
	2*	+			+							+					
Finger-Finger-V.	1				+												
	2				+												+
Seiltänzerang	1		+														+
	2	+	++		+			+							+	+	
Blindgang	1																
	2	+	+														
Tremor	1	+	+		+			+				+		+	+	+	
	2	+	+	+		+		+				+	+	+	+	+	
Rhomberg	1																
	2																

Gruppe 2		A	B	C	D	E	F	G	H	I	K	L	M	N	O	P	Q
Finger-Nase-V.	1*				+												
	2*				+												
Finger-Finger-V.	1																
	2	+	+							+		+					+
Seiltänzerang	1				+												
	2	+							+					+			+
Blindgang	1																
	2																
Tremor	1	+	+		+	+	+	+	+			+	+	+		+	
	2					+		+				+				+	
Rhomberg	1																
	2	+															

*) 1 betrifft Untersuchung vor,
2 betrifft Untersuchung 60 Minuten nach
Tabletteneinnahme.

V. Diskussion

1. Auswertung der Schlaftiefe:

Zwischen den Mittelwerten der Schlaftiefe beider Gruppen besteht kein bedeutungsvoller Unterschied. Das arithmetische Mittel der Schlaftiefe nach 500 mg Novonal^(R) betrug 2,25, nach 300 mg Novonal + 25 mg DPH 2,28 (Abb. 9). Nach reinem Novonal^(R) zeigt sich in den ersten zehn Minuten ein etwas langsames Einschlafen als beim Kombinationspräparat. So wird das Schläfrigkeitsstadium A₁ bei den Versuchspersonen mit 500 mg Novonal erst nach neun Minuten überschritten, während es bei Versuchspersonen mit 300 mg Novonal + 25 mg DPH schon nach fünfeinhalb Minuten überschritten wird. Daraus könnte man folgern, daß der Zusatz von Diphenhydramin·HCl ein schnelleres Einschlafen bewirkt.

In den Perioden von der 20. bis 40. Minute besteht zwischen den beiden Gruppen kein grundlegender Unterschied; beide liegen in dem Bereich zwischen A₂ und B₀, doch überwiegen bei der Gruppe 2 etwas länger anhaltende, tiefere Stadien:

Nach der 40. Minute nimmt die Schlaftiefe der Gruppe 1 mit 500 mg Novonal^(R) weiterhin bis ins Stadium B₁ zu und fällt erst nach dem Weckreiz in der 48. Minute abrupt auf A₁ ab. Im Gegensatz dazu zeigt sich, daß bei Gruppe 2 mit dem Kombinationspräparat die Schlaftiefe schon vor dem Weckreiz auf A₂ zurückgeht, um dann in der 48. Minute auf A₁ abzufallen (Abb. 2 und 3).

Daraus läßt sich schließen, daß 500 mg Novonal^(R) offenbar dosisabhängig einen größeren sedierenden Effekt hat, der aber später einsetzt als bei dem Kombinationspräparat.

Beim Kombinationspräparat mit 300 mg Novonal + 25 mg DPH setzt dagegen ein entspannungsfördernder, sedierender Effekt früher ein, doch werden im späteren Verlauf geringere Schlaftiefen erreicht.

Die Gesamtdauer, während derer A₁ erreicht oder überschritten wurde, war

für GR 1	40 Minuten,
für GR 2	44 Minuten.

Die Gesamtdauer, während derer B₀ erreicht oder überschritten wurde, war

für CR 1	16 Minuten,
für GR 2	18 Minuten.

Die prozentualen Anteile an der Ableitungsdauer der B-Stadien betrugen bei

GR 1	43,8 %,
GR 2	40,2 %.

Nebenbefund

Die Abb. 5a und 5b zeigen die Schlafkurve einer Versuchsperson, deren Verlauf den errechneten Mittelwerten am nächsten kam. Die Schlafkurven der Versuchsperson, die in Abb. 6a und 6b abgebildet sind, zeigen größere Unterschiede und weichen am stärksten von dem errechneten durchschnittlichen Verhalten ab. Diese Versuchsperson gab starken Alkohol- und Nikotinkonsum an (täglich etwa 2 l Bier oder Wein und ca. 30-50 Zigaretten). Vielleicht war dadurch die pharmakologische Wirkung der Mittel unkontrollierbar beeinflusst.

2. Auswertung der besonderen Graphoelemente

Aus dem Vergleich der Häufigkeit, mit der die im Stadium B vorkommenden Vertexwellen, ϵ -Rhythmen und δ -Wellen bei den beiden Gruppen auftraten, läßt sich schließen, daß die Gruppe, die 500 mg Novonal einnahm, stärker sediert wurde als die Gruppe, die das Kombinationspräparat zu sich nahm (Abb. 9). Besonders die ϵ -Rhythmen waren bei Gruppe 1 um ein Drittel häufiger als bei Gruppe 2. Auch die δ -Wellen traten bei Gruppe 1 häufiger auf, vor allem in den Stadien B₂ und C₀.

3. Motorik und Vegetativum

Die raschen Augenbewegungen als Ausdruck der motorischen Spannung im Wachzustand nahmen bei Gruppe 2, entsprechend der schnelleren Wirkung des Kombinationspräparates, etwas rascher ab als bei Gruppe 1. Die Zunahme der langsamen Augenbewegungen, welche Ausdruck einer Koordinationsänderung bei Abnahme der Vigilanz sind, erfolgte bei Versuchspersonen mit 500 mg Novonal gegenüber den Versuchspersonen mit dem Kombinationspräparat etwas verzögert. Hier zeigte sich wieder der rasche Wirkungseintritt des Kombinationspräparates, der eventuell durch den Zusatz von 25 mg Diphenhydramin·HCl erreicht wird. Im weiteren Verlauf zeigen die anhaltenden langsamen Augenbewegungen bei GR 2 übereinstimmend mit dem EEG eine fortbestehende Schläfrigkeit. Bei Gruppe 1 dagegen sind sie insbesondere nach der 40. Minute geringer als bei Gruppe 2. Dazu kommt, übereinstimmend mit dem EEG, eine weitere Zunahme von Schläfrigkeit und Schlaf zum Ausdruck, da im allgemeinen eine Schlafvertiefung zum Erlöschen der langsamen Augenbewegungen führt, die nur beim Durchlaufen von Schläfrigkeit und leichtem Schlaf bestehen.

Die Körperbewegungen sind bei Gruppe 1 etwas stärker als bei Gruppe 2, dagegen treten bei Gruppe 2 häufiger Myokloni auf. Das läßt sich daraus erklären, daß durch rascheres Aniluten des Kombinationspräparates die Blockierung der motorischen Vorderhornzellen schneller erfolgt als nach 500 mg Novonal.

Die Pulsfrequenz beider Gruppen zeigte keine wesentlichen Unterschiede. Lediglich in den Stadien nach der 40. Minute sinkt der Puls bei Versuchspersonen mit 500 mg Novonal stärker ab als nach 300 mg Novonal + 25 mg DPH. Dadurch wird der etwas stärkere, relativ spät einsetzende Effekt der größeren Novonaldosis bestätigt.

Ebenso zeigte die Atemfrequenz analog der Pulsfrequenz in den Stadien nach der 40. Minute nach 500 mg. Novonal etwas geringere Werte als nach dem Kombinationspräparat.

Der Blutdruck wurde nach 500 mg Novonal systolisch etwas gesenkt. Er fiel von 116/77 mm Hg vor Einnahme des Präparates auf 111/76 nach Versuchsende ab. Nach dem Kombinationspräparat fiel sowohl der systolische als auch der diastolische Druck etwas ab, und zwar von 117/77 mm Hg auf 108/73 mm Hg.

Die subjektiven Aussagen der Versuchspersonen nach den Messungen ergaben nach beiden Präparaten Müdigkeit und Schläfrigkeit, jedoch wurden Mattigkeit, Benommenheit, Schweregefühl und Schwindel nach 500 mg Novonal häufiger angegeben als nach 300 mg Novonal + 25 mg DPH. Gehobene Stimmung und ein dem Alkoholausrausch ähnlicher Zustand wurde nur von zwei Versuchspersonen nach der Gabe von 500 mg Novonal angegeben.

Aus den neurologischen Befunden nach Versuchsende zeigte sich, daß von der Gruppe 1 nach 500 mg Novonal bei drei Personen Koordinationsstörungen beim Finger-Nase-Versuch auftraten. Gangstörungen beim Seiltänzerengang zeigten sich bei sechs Personen. Gangstörungen bei Blindgang traten bei vier Personen auf. Feinschlägiger Tremor wurde vor dem Versuch bei neun, nach dem Versuch bei zehn Versuchspersonen beobachtet.

Bei Gruppe 2, die 300 mg Novonal + 25 mg DPH einnahm, zeigten sich Koordinationsstörungen bei vier Personen beim Finger-Finger-Versuch. Der Seiltänzerengang war nach der EEG-Ableitung bei drei Personen gestört. Feinschlägiger Tremor bestand vor dem Versuch bei elf, dagegen nach dem Versuch nur bei vier Personen.

Die große Variabilität dieser Befunde weist auf Schwierigkeiten bei den einfachen Beobachtungen und ihre geringe Verlässlichkeit. Einheitliche Tendenzen lassen sich aus ihrer Verteilung nicht erkennen, ein Einfluß der Präparate auf ihre Ausprägung ist nicht erkennbar.

An Nebenwirkungen waren festzustellen: Erbrechen bei einer Versuchsperson sowohl nach 500 mg Novonal als auch nach 300 mg Novonal + 25 mg DPH. Die Fahrtauglichkeit war bei vier Personen nur nach der größeren Novonaldosis beeinträchtigt. Sie gaben an, sich wegen Benommenheit, Schwindelgefühl und Zerstreuung bis zu vier Stunden nach Einnahme der Tabletten dem Straßenverkehr nicht gewachsen zu fühlen.

VI. Zusammenfassung

1. Das Hypnotikum Diäthylallyl-acetamid (Novonal^(R)) wurde in einem doppelten Blindversuch mit Tabletten zu 500 mg Novonal sowie zu 300 mg Novonal + 25 mg Diphenhydramin·HCl an sechzehn gesunden Versuchspersonen auf seine sedierende Wirkung getestet.
2. Die Untersuchungen erfolgten zwischen 12 und 14 Uhr. Eine halbe Stunde nach der Tabletteneinnahme wurden EEG, Okulogramm, Mechanogramm, EKG und Atmung für die Dauer von 50 Minuten registriert. Außerdem wurde vor Tabletteneinnahme und nach Versuchsende der Blutdruck gemessen, eine neurologische Untersuchung vorgenommen und jede Versuchsperson nach ihren subjektiven Befinden befragt.
3. 500 mg Novonal zeigten im Vergleich zu dem Kombinationspräparat eine langsamer eintretende sedierende Wirkung, die aber nach der 40. Minute noch zunahm und länger anhielt. 300 mg Novonal + 25 mg Diphenhydramin·HCl zeigten rascheres Anfluten, wahrscheinlich durch die 25 mg DPH bedingt. Sie sedierten jedoch entsprechend der geringeren Menge Novonal etwas weniger.
4. Die raschen Augenbewegungen des Wachzustandes nahmen nach dem Kombinationspräparat etwas schneller ab als nach 500 mg Novonal. Entsprechend nahmen die langsamen Augenbewegungen etwas schneller zu, was sich aus der raschen Vigilanzabnahme nach dem Kombinationspräparat erklären läßt.
5. Puls- und Atemfrequenz lagen nach 500 mg Novonal in der 40. Minute etwas unter den entsprechenden Werten als nach dem Kombinationspräparat, was dem etwas länger anhaltenden sedierenden Effekt der größeren Novonaldosis entspricht.
6. Als Nebentefunde wären nach 500 mg Novonal zu erwähnen: Verminderte Fahrtüchtigkeit bei vier Personen; eine Person litt unter Erbrechen nach Einnahme jedes der beiden Präparate.

VII. Literatur

- (1) AGNEW, H. W.;
WEBB, W. B.;
WILLIAMS, R. L. The effect of sleep therapy on EEG
 sleep patterns.
 Psychosomatics 9 (1968), 135-139
- (2) BAUST, W. Ermüdung, Schlaf, Traum
 Wiss. Verlagsges., Stuttgart 1970
- (3) BUCKMÜHL
SCHAUMANN "Novonal", ein neues Schlafmittel
 Dtsch. Med. Wschr. (7. Febr. 1928)
 Nr. 7, S 270/271
- (4) BÜRGER-PRINZ, H. Schlaf, Schlafverhalten, Schlafstörungen
 Stuttgart, Enke 1967
- (5) CUTTING, W. C. Handbook of Pharmacology
 Appleton-Century Cofts NY 1952
- (6) DEMENT, W. C. Cyclic Variations in EEG during Sleep
 and their Relation to Eye Movements,
 Body Motility and Dreaming
 EEG-Clin. Neurophysiol. 9 (1957) 673-689
- (7) EILERT, P. Die Eignung von Bi-Imesonol für die
 Schlaf-Aktivierung im Elektroenzephalo-
 gramm
 Inaugural-Diss., München 1969
- (8) FEINBERG, J.;
CARLSON, V. R. Sleep Variables as a Function of Age in
 Man
 Arch. Gen. Psychiat. 18, 1968, 239
- (9) FISCHGOLD /
DREYFUS-BRISAC Das Elektroencephalogramm
 Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1968
- (10) GIBBS, F. A. Aktivierung des EEG durch Schlaf

- (11) GOODMAN, L. S. u. GILMAN, A. The Pharmacological Basis of Therapeutics
Macmillan Comp. NY, 3. Aufl. 1965
- (12) GROLLMANN, A. Pharmacology and Therapeutics
Lea u. Febinger 1960
- (13) HOFFMEISTER, F. Über den physiologischen und den medikamentösen Schlaf
Dtsch. Med. Wschr. 93,85, 1968
- (14) JOVANOVIĆ, U. J. Der Schlaf - Neurophysiologische Aspekte
Verl. Johann Ambrosius Barth, München 1969
- (15) KUGLER, J. Elektroencephalographie in Klinik und Praxis
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1966
- (16) KUGLER, J.; LAUB, M. Lambda-Wellen im Schlaf
Ref. EEG Clin. Neurophysiol.
- (17) KUGLER, J.; FINCKH, R. Die Schlafaktivierung des EEG mit einem barbiturfreien Mittel (Thalidomid)
Psychiat. Neurol., Basel, 143 : 45-54 (1962)
- (18) LEFFKOWITZ, M. Ein Essigsäureamid (Novonal) als Schlafmittel
Die Therapie der Gegenwart 1928, S.60-62
- (19) LEVINGER, E. Novonal als hypnotikum und sedativum
Dtsch. Med. Wschr. 7. Febr. 1928, 271/272
- (20) MEYLER, L. Side effects of drugs 1963 - 1965
Excerpta Media Found, Amsterdam 1966

- (21) MÜLLER, L. R. Über den Schlaf mit Beiträgen zur Physiologie und Pharmakologie des Schlafes von E. Wöhlisch, Urban und Schwarzenberg Verlag, München (1948)
- (22) OSWALD, J. Sleeping and waking, Physiology and Psychology
Amsterdam, New York Elsevier, 1962, IX
- (23) POLDINGER, W. u. Die Beeinflussung der Verkehrstüchtigkeit durch psychotrope Pharmaka
SUTTER, W. Pharmakopsychiat. 3, 1968, 223-231
- (24) REIN-SCHNEIDER Physiologie des Menschen
Thieme-Verlag, Berlin, (1966) 437-645
- (25) SCOTT, D. F. Lambda responses in the human
et al. electroencephalogram
Neurology. 17, 1967, 770- 778
- (26) SCOTT, D. F. and Stimulus Indicators of Summated Human
BICKFORD, R. G. Lambda-Responses
Arch. Neurol. 21/3, 1969, 277-284
- (27) SOLFRANK, G. H. Spontane Vigilanzschwankungen im EEG
des Menschen bei Tag
- (28) WILLIAMS et Schlafmuster im EEG bei Erwachsenen
ALLI, R. L. EEG Clin. Neurophysiol. 17 (1964) 376-381
- (29) WILLIAMS, D.H. u. Blutdruckänderung während des Schlafes
CARTWRIGHT, R. D. Ref. D.Ä. 41, 1969, 2810
- (30) ZICKGRAF, H. Das Hypnokinegramm im Vergleich zum
doppelten Blindversuch bei der Beurteilung eines neuen Schlafmittels
Ärztl.Forschung 18 (1964) 427-429

Herrn Prof. Dr. J. Kugler danke ich für die Überlassung des Themas, für die Auswertung der elektroenzephalographischen Befunde und für die wertvolle Kritik zur vorliegenden Arbeit.

Frau M. Laub danke ich besonders für ihre Hilfsbereitschaft bei den technischen und praktischen Vorarbeiten und für die guten Ratschläge bei der Durchführung dieser Arbeit.

LEBENS LAUF

Am 20. Juni 1943 wurde ich als dritte Tochter des Chemikers Dr. rer. nat. Ernst Woldan und seiner Gattin Dr. med. Gertrud Woldan, geb. Polzer, in Freiwaldau (Sudetengau) geboren.

Nach fünfjährigem Besuch der Volksschule in Burghkirchen/Alz trat ich in die Städt. Oberrealschule, das heutige Aventinus-Gymnasium, in Burghausen ein, wo ich 1963 das Abitur bestand. Dann studierte ich zwei Semester an der Pädagogischen Hochschule in München-Pasing und entschied mich 1964 für das Studium der Zahnheilkunde. Nach sechs Semestern bestand ich das Physikum und legte im Frühjahr 1970 das Staatsexamen ab. Seit Herbst 1970 bin ich als Ausbildungsassistentin in einer kieferorthopädischen Praxis in München tätig und gedenke meine Ausbildung zum Facharzt für Kieferorthopädie 1973 zu beenden.

